

Pautas para el uso racional del Monitoreo de Fármacos Terapéuticos*

Dres.: Alberto Galasso **, Mónica Vega de Del Campo ***
Juan Ramón Arnaiz ****, Noemí Tahmazian *****

INTRODUCCION

La determinación de los niveles plasmáticos de fármacos es un procedimiento del cual el médico práctico puede disponer actualmente cada vez con mayor facilidad para conducir una terapéutica medicamentosa. Ello ha sido posible gracias al gran desarrollo experimentado en los últimos años por las técnicas de análisis y su progresiva difusión, así como por la disponibilidad de un creciente caudal de información sobre cinética de drogas.

Para reducir al máximo los efectos adversos de los tratamientos medicamentosos y lograr su efectividad máxima, es indiscutible que la medida de concentraciones plasmáticas de drogas es un gran auxiliar en muchos casos. Debe dilucidarse, sin embargo, el problema de cuándo y en qué condiciones debe realizarse este tipo de análisis, pues su costo continúa siendo relativamente elevado.

En algunas publicaciones se afirma que próximo al 50% de las determinaciones de niveles séricos de drogas realizados por laboratorios de análisis clínicos convencionales, resultan ineficaces y no aprovechables. Esto es debido principalmente a que son solicitados sin motivo justificado, la toma de muestras es incorrecta, no se suministran los datos necesarios del tratamiento y del paciente, todo lo cual imposibilita una correcta interpretación del nivel hallado y el resultado que de él debería derivar: una conducta terapéutica lógica y firmemente basada (3), (4), (7).

De tal forma se concluye que si bien este tipo de análisis ha representado un gran progreso

en la terapéutica médica, resulta esencial que sean indicados e interpretados en forma correcta, única forma en que se podrá alcanzar el objetivo último y capital de los mismos: la máxima eficacia de un tratamiento por fármacos.

Para lograr una aproximación a este ideal, es necesario incorporar los conceptos de la farmacocinética clínica a las actividades asistenciales en medio hospitalario.

La *farmacocinética* puede definirse como el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos.

La *farmacocinética clínica* no es otra cosa que la aplicación de los citados conceptos teóricos y experimentales de la farmacocinética a la práctica clínica, con el fin de alcanzar la máxima eficacia y seguridad en el tratamiento prescripto a un paciente.

En la práctica suele emplearse el término de *monitorización de fármacos terapéuticos* para referirse a esta disciplina que, basada en principios básicos farmacocinéticos, procura alcanzar la meta de la optimización del tratamiento con medicamentos. No debe considerarse como una ciencia aparte, sino como un instrumento de trabajo que permite una farmacoterapia más racional y eficaz. *Expresado de otra forma, su cometido es colaborar en el establecimiento de una correcta pauta de dosificación de medicamentos individualizada para cada paciente*, (12) (16).

En la Fig. 1 se identifica el lugar que ocupa este procedimiento dentro de los distintos pasos que se siguen desde que se indica una dosis de un medicamento, hasta que se alcanza el efecto que resulta de su acción. Actualmente se le reconoce como indispensable en el curso del tratamiento con una serie de drogas, cuyo número va en aumento. Esto como consecuencia de las grandes variaciones interindividuales encontra-

* Trabajo del Depto. de Medicina del H.C.F.F. AA.
Jefe: Equip. Tte. Cnel. Méd. Dante Tomalino.

** Tte. 1o. Médico.

*** Tte. 1o. Médico.

**** Tte. 1o. Médico.

***** Alf. Médico.

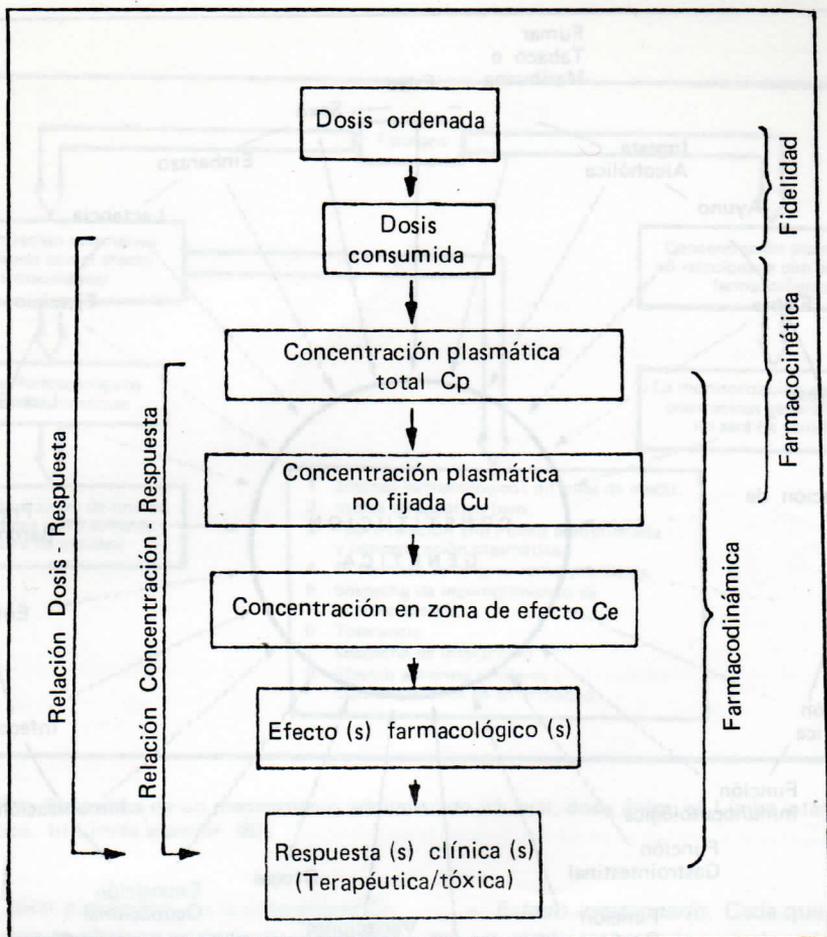


Fig. 1.: Relación entre la dosis de medicación ordenada y la respuesta clínica resultante. (15)

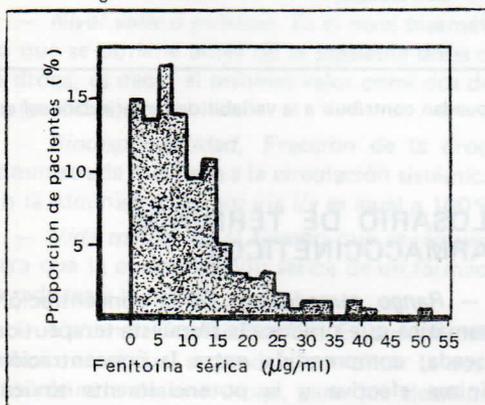


Fig. 2.: Distribución de los niveles plasmáticos de fenitoína en 200 pacientes ambulatorios, todos ellos tratados con una dosis de 300 mg. (9)

das en la intensidad del efecto terapéutico cuando se utilizan las dosis usualmente recomendadas (15).

Si se administra una misma dosis de un fármaco a distintos pacientes, se obtendrá una gran variabilidad de respuestas, que oscilan desde el no obtener ninguna, hasta llegar a las manifestaciones de toxicidad (Fig. 2). Analizados los niveles plasmáticos de la droga en dichos pacientes, se puede comprobar que sus valores también son muy variables. Esto tiene su origen en muy diversas circunstancias, genéticas, fisiológicas, patológicas o debidas a otros tratamientos concomitantes (Fig. 3). La monitorización de fármacos resulta una forma práctica de minimizar la incidencia que tienen todos estos fac-

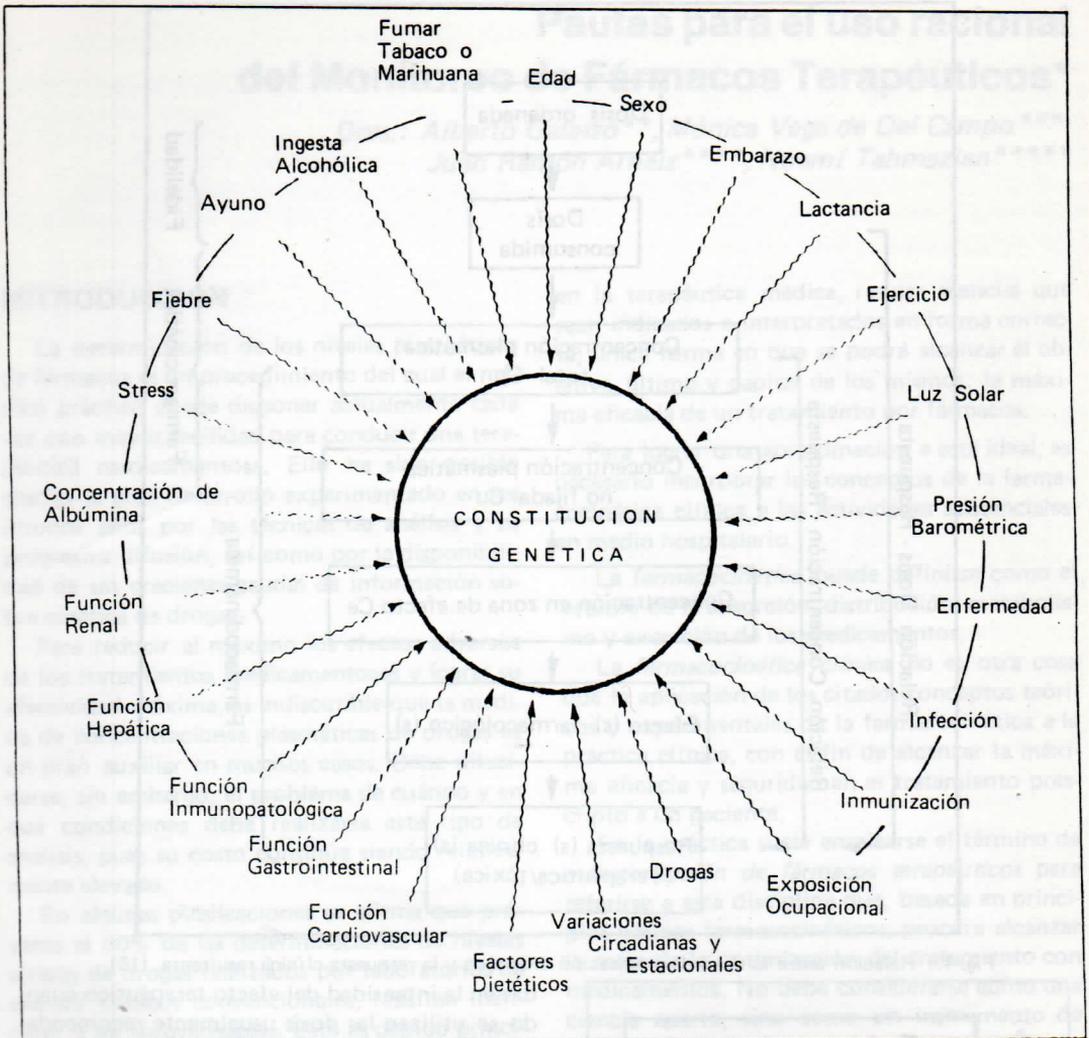


Fig. 3.: Representación de la multiplicidad de factores que pueden contribuir a la variabilidad interindividual en la disposición de drogas y respuesta a las mismas.

tores de variabilidad en la obtención de un resultado terapéutico adecuado. Se consigue por su intermedio administrar una dosis individualizada de un medicamento que presenta estrecho margen terapéutico, cuya acción no es fácilmente evidenciable en la clínica o en aquellas situaciones en que puede verse comprometida la respuesta al tratamiento.

GLOSARIO DE TERMINOS FARMACOCINETICOS

— *Rango terapéutico*. Es la concentración plasmática que produce la respuesta terapéutica deseada, comprendida entre la concentración mínima efectiva y la potencialmente tóxica, (Fig. 4).

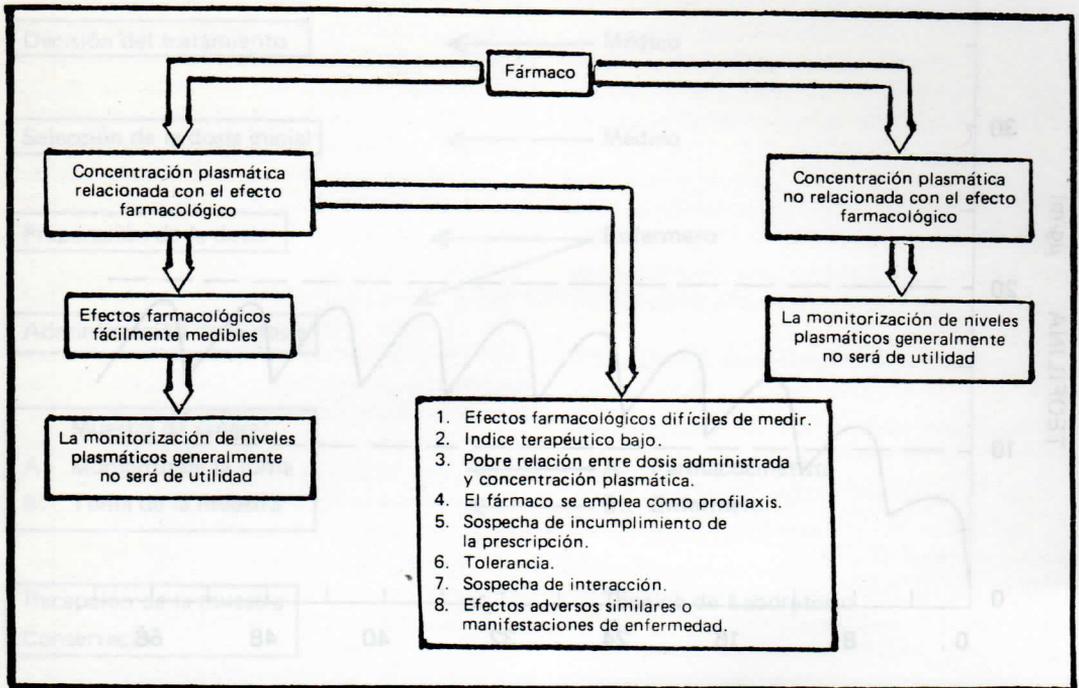


Fig. 4.: Cinética Plasmática de un medicamento administrado vía oral, dosis única. a) Límite inferior del intervalo terapéutico. b) Límite superior. (8)

– *Nivel pico o máximo.* Es la concentración plasmática que se obtiene después de completada la fase de distribución del fármaco.

– *Nivel valle o mínimo.* Es el nivel plasmático que se obtiene antes de la siguiente dosis de la droga, es decir, el mínimo valor entre dos dosis (predosis).

– *Biodisponibilidad.* Fracción de la droga administrada que llega a la circulación sistémica. En la administración por vía i/v es igual a 100%.

– *Vida media.* Es el tiempo que se requiere para que la concentración sérica de un fármaco se reduzca a la mitad.

– *Volumen de distribución.* Es un volumen ficticio en el cual se tendría que diluir la dosis administrada de una droga, para que alcanzara la misma concentración que en el plasma. Relaciona dosis con concentración y se expresa en litros/kg.

– *Estado estacionario.* Cada que se administra un medicamento, los niveles séricos se elevan hasta que el ritmo de depuración, que incluye la distribución en los tejidos, los procesos metabólicos y la excreción, iguala al de la absorción. Se alcanza en un plazo igual a 5 vidas medias de la droga, (Fig. 5).

– *Cinética de depuración lineal o de primer orden.* El ritmo de depuración del fármaco es directamente proporcional a su concentración en el sistema. En la medida que se aumenta la dosis, aumenta la concentración plasmática del fármaco.

– *Cinética de depuración no lineal o de cero orden.* Su ritmo es independiente de la concentración plasmática, porque el metabolismo de la droga tiene capacidad limitada. Una vez saturado el sistema, el ritmo de depuración permanece constante, aumentando entonces des-

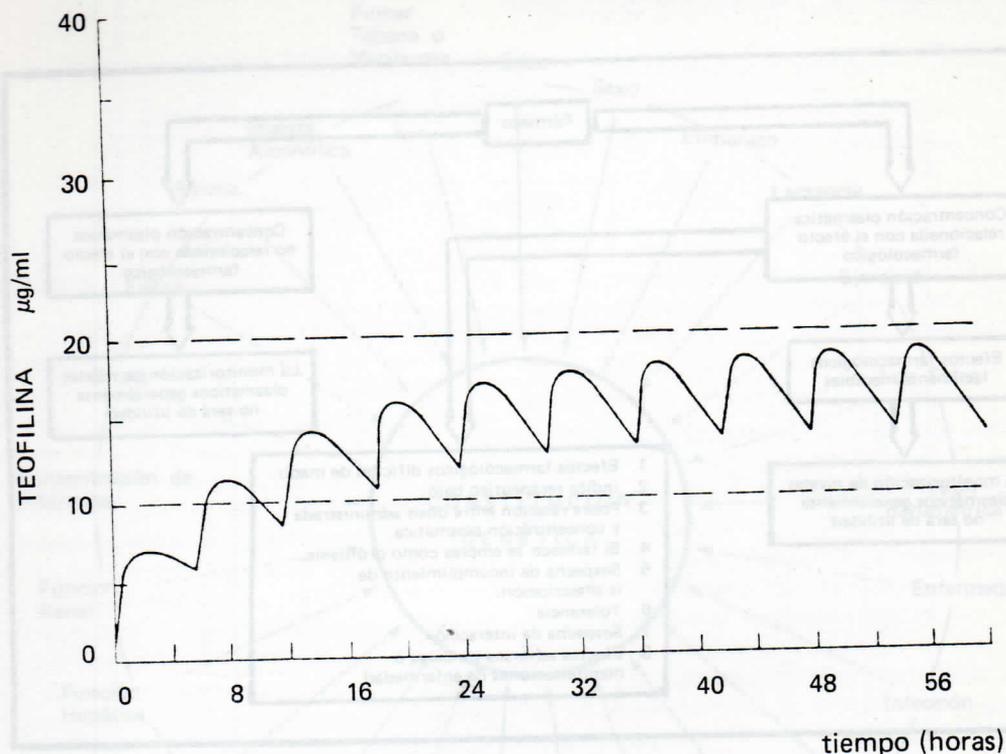


Fig. 5.: Se administran dosis sucesivas de teofilina en un paciente con una vida media de la droga igual a 9 horas. El estado estacionario se alcanza en aproximadamente 5 vidas medias.

proporcionadamente los niveles séricos de la droga (1) (8) (10).

MONITORIZACION DE FARMACOS

De acuerdo a lo expuesto, es el proceso que utiliza concentraciones de drogas, principios farmacocinéticos y criterios farmacodinámicos con el fin de optimizar la terapéutica en un determinado paciente (8). Esto significa para algunas drogas, minimizar la probabilidad de intoxicación, para otras, representa esencialmente aumentar la posibilidad de obtener el efecto terapéutico esperado. Es importante destacar que constituye un proceso auténticamente multidisciplinario, como se deduce de la observación de las distintas etapas que implica, en todas las cuales pueden ocurrir fallas que determinen que su utilidad se vea comprometida (Fig. 6).

Puesto que se trata de la aplicación práctica de una tecnología relativamente nueva, y que ha experimentado un súbito incremento en su difusión, se ha intentado evaluarla desde el punto de vista costo/beneficio.

Los beneficios que se estiman derivados de la utilización del monitoreo de fármacos (19), son los siguientes:

- a. Directos:
 - Mejora en el índice de sobrevida de pacientes graves;
 - Se abrevia la duración del tratamiento;
 - Se acelera la recuperación;
 - Reducción en los costos de tratamiento debidos a efectos colaterales.
- b. Indirectos:
 - Mejora de los síntomas del paciente;
 - Educación médica;

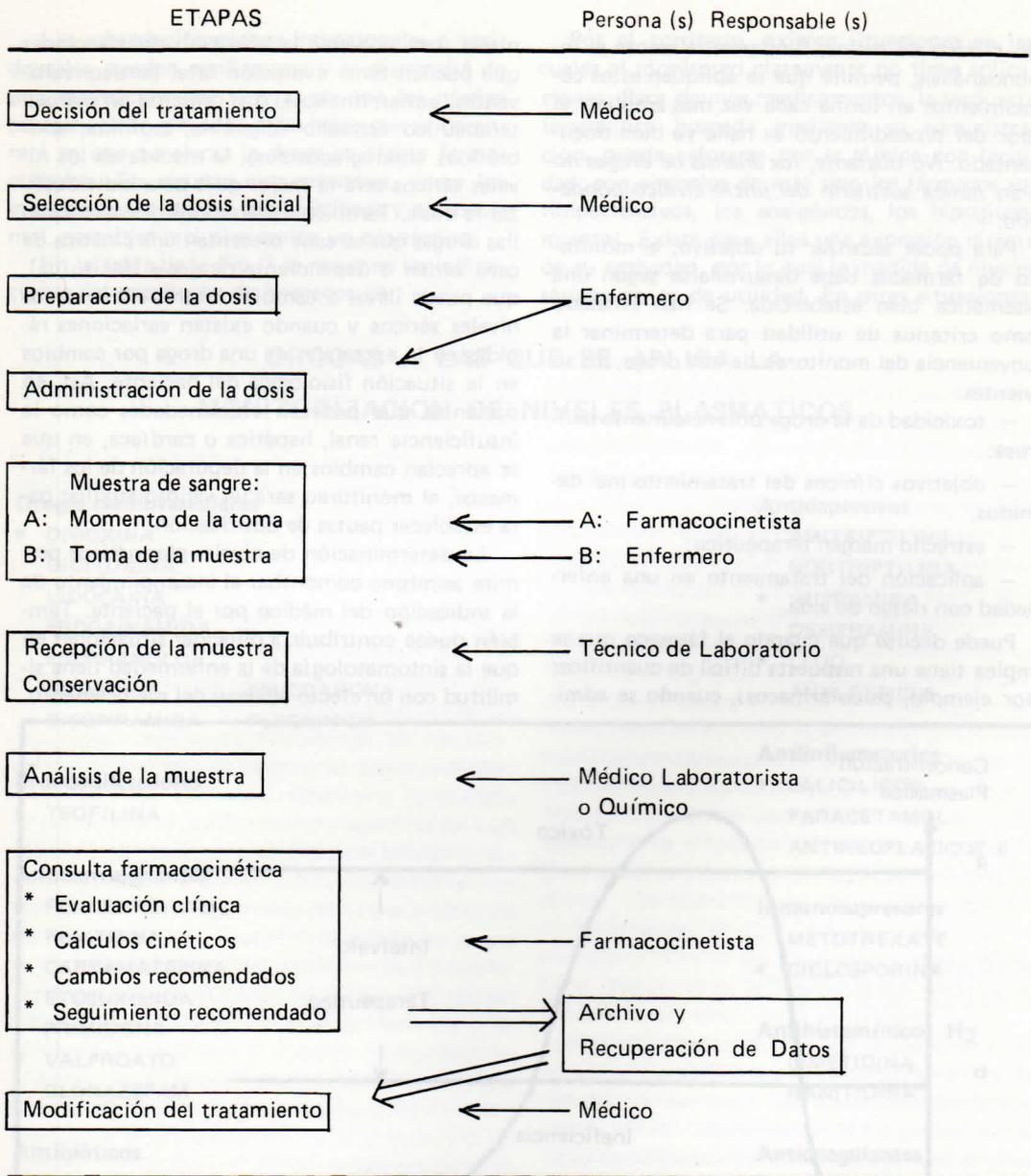


Fig. 6.: Proceso de la monitorización de Fármacos (modificado de 8).

- Mejor cumplimiento de la prescripción por el paciente;
- Aporte de datos farmacocinéticos.

Conocidas las drogas para las cuales se han establecido intervalos terapéuticos y para las que existe una correlación directa bien estable-

cida entre la concentración sérica y el efecto farmacológico, el monitoreo de fármacos hace posible al clínico diseñar regímenes de dosificación y obtener la mejor relación riesgo/beneficio posible para determinado paciente. La adaptación de técnicas de análisis que permiten el

uso clínico de rutina, fundamentalmente el inmunoanálisis, permite que se apliquen estos conocimientos en forma cada vez más amplia y el valor del procedimiento se halla ya bien documentado. *No obstante, los análisis de drogas no serán nunca sustituto del juicio clínico ponderado.*

Para poder alcanzar su objetivo, el monitoreo de fármacos debe desarrollarse según una sistemática bien establecida. Se han señalado como criterios de utilidad para determinar la conveniencia del monitoreo de una droga, los siguientes:

- toxicidad de la droga potencialmente peligrosa;
- objetivos clínicos del tratamiento mal definidos;
- estrecho margen terapéutico;
- aplicación del tratamiento en una enfermedad con riesgo de vida.

Puede decirse que cuando el fármaco que se emplea tiene una respuesta difícil de cuantificar (por ejemplo, psicofármacos), cuando se admi-

nistra para prevenir la aparición de afecciones que pueden tener evolución fatal (anticonvulsivantes, antiarrítmicos), o si presenta un margen terapéutico estrecho (digoxina, teofilina, antibióticos aminoglucósidos), la medida de los niveles séricos será la mejor guía para individualizar la dosis. También deben monitorizarse aquellas drogas que se sabe presentan una cinética de cero orden o dependiente de dosis (fenitoína), que puede llevar a cambios imprevisibles en sus niveles séricos y cuando existen variaciones rápidas en la excreción de una droga por cambios en la situación fisiológica del paciente. Así, en pacientes que padecen enfermedades como la insuficiencia renal, hepática o cardíaca, en que se aprecian cambios en la depuración de los fármacos, el monitoreo será un valioso auxiliar para establecer pautas de dosificación.

La determinación de niveles plasmáticos permite asimismo comprobar el incumplimiento de la indicación del médico por el paciente. También puede contribuir a dilucidar situaciones en que la sintomatología de la enfermedad tiene similitud con un efecto adverso del medicamento.

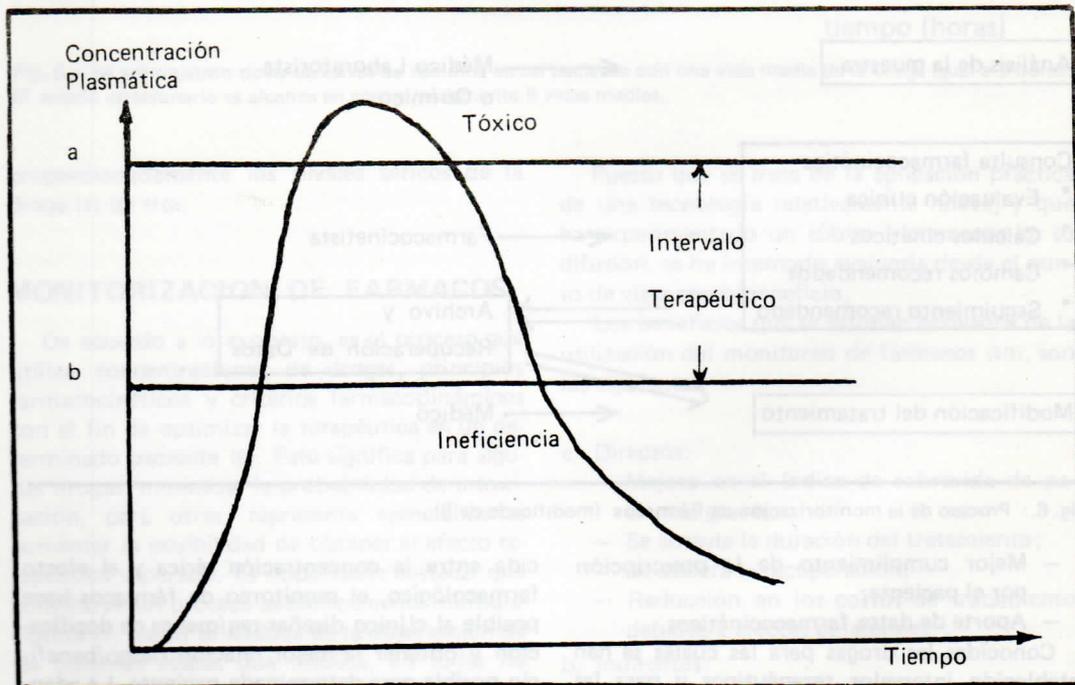


Fig. 7.: Algoritmo para evaluar la posible utilidad de monitorizar niveles plasmáticos de fármacos. (9)

Las sobredosificaciones intencionales o accidentales pueden confirmarse y se dispondrá de una estimación del tiempo en que los niveles permanecerán elevados o del lapso que se demorará en que no ejerza la droga su efecto farmacológico. En algunas circunstancias, como las intoxicaciones agudas por salicílicos y paracetamol, permitirá inclusive emitir un pronóstico.

En la tabla de la Fig. 7 se resumen las indicaciones del monitoreo de fármacos (9).

Por el contrario, existen situaciones en las cuales el monitoreo claramente no tiene aplicaciones. Para algunos medicamentos, la respuesta terapéutica buscada mediante su administración, puede valorarse por la clínica con facilidad; son ejemplos de este tipo los fármacos antihipertensivos, los analgésicos, los hipoglucemiantes. Existe para ellos una expresión directa de su actividad, por lo cual la medida de niveles séricos no es de utilidad. En otras situaciones,

DROGAS A LAS QUE SE APLICA LA MONITORIZACION DE NIVELES PLASMATICOS

Drogas cardiovasculares

- DIGOXINA
- DIGITOXINA
- LIDOCAINA
- PROCAINAMIDA
- PROPRANOLOL
- QUINIDINA AMIODARONA
- DISOPIRAMIDA FLECAINIDA

Broncodilatadores

- TEOFILINA

Anticonvulsivantes

- FENOBARBITAL
- FENITOINA
- CARBAMAZEPINA
- ETOSUXIMIDA
- PRIMIDONA
- VALPROATO
- CLONAZEPAM

Antibióticos

- AMIKACINA
- GENTAMICINA
- TOBRAMICINA
- VANCOMICINA
- FLUOCITOSINA
- CLORANFENICOL

Antidepresivos

- AMITRIPTILINA
- NORTRIPTILINA
- IMIPRAMINA
- DESIPRAMINA
- LITIO
- ANALGESICOS

Antiinflamatorios

- SALICILICOS
- PARACETAMOL
- ANTINEOPLASICOS E

Inmunosupresores

- METOTREXATE
- CICLOSPORINA

Antihistamínicos H₂

- CIMETIDINA
- RANITIDINA

Anticoagulantes

- HEPARINA
- WARFARINA

Fig. 8.

lo que sucede es que la respuesta farmacológica no está relacionada con los niveles plasmáticos que alcanza la droga o al menos no se conoce bien dicha relación, por lo que tampoco será de utilidad la monitorización. El mismo comentario se aplica para aquellas drogas cuya intoxicación no constituya un problema serio en la eventualidad de que se supere el límite superior de concentración eficaz.

De acuerdo a los lineamientos expresados, se ha confeccionado la lista de las drogas que se acepta que es preciso monitorizar, la cual progresivamente aumenta en la medida que se obtienen más datos sobre ellas y se perfeccionan técnicas analíticas adecuadas. En la tabla de la Fig. 8 se encuentran las drogas incluidas a la fecha en el plan de monitorización.

Actualmente se estudia con intensidad el problema de la medida de niveles plasmáticos de la droga libre, no unida a las proteínas, la cual constituye la fracción farmacológicamente activa. Cuando un fármaco tiene elevada unión a las proteínas, la variación en el grado de dicha unión por diversos motivos puede llevar a un aumento de esa fracción libre, y por tanto de su acción farmacológica. Este cambio no será detectado por una medida usual de niveles séricos, que mide droga total, la cual no evidenciará modificaciones. Pese a su interés, la dosificación de droga libre no constituye hasta el momento una técnica disponible en la práctica (6).

INTERPRETACION DE NIVELES SERICOS

La determinación de niveles séricos de drogas en forma indiscriminada resulta una práctica desaconsejable. Debe ser realizada en forma normalizada y en la interpretación de los resultados es imprescindible la participación de profesionales con conocimientos en farmacocinética clínica, farmacología y toxicología. Un nivel sérico no debe reducirse a una mera cifra, sino que es preciso que sea analizado en conjunto con el estado del paciente, la enfermedad que cursa y la respuesta que puede esperarse con el tratamiento.

Por dicha razón, resulta insoslayable el disponer, antes de la redacción del informe, de un

conjunto de datos que incluyen la dosis de droga que se está administrando, la vía de administración, el intervalo interdosis, la duración del tratamiento, los cambios efectuados en la indicación recientemente, la forma farmacéutica utilizada, el tiempo transcurrido desde la última toma de la droga a la extracción de la muestra y la lista de los fármacos utilizados en forma simultánea.

La comprobación de un resultado de nivel plasmático inesperado, exige una cuidadosa valoración y el farmacocineta clínico pesquisará una serie de eventualidades que podrán explicarlo, principalmente:

- incumplimiento por el paciente,
- dosificación o administración inapropiada de la dosis,
- malabsorción,
- enfermedad hepática o renal,
- metabolización rápida o lenta,
- interacciones farmacocinéticas.

El momento en que se extrae la muestra para análisis es fundamental.

Luego de administrar un fármaco, según se describió, sigue un proceso de distribución en el organismo, y transcurrido cierto lapso variable para cada droga y presentación farmacéutica y vía de administración, se alcanza un nivel sérico que se denomina *pico* o máximo. Posteriormente, la concentración disminuye progresivamente a una velocidad que depende del *clearance* del fármaco y del paciente. Se llega así al nivel plasmático más bajo, que coincide con el momento de la administración de la siguiente dosis, que es el nivel *valle* o mínimo o predosis. Si se realiza una perfusión intravenosa continua, se mantendrán niveles plasmáticos durante todo el período que dure la misma, siempre que la velocidad de goteo no varíe.

La muestra para realizar monitoreo de fármacos debe cumplir las condiciones siguientes:

- Ser tomada cuando se ha completado la fase de distribución del fármaco,
- Si la vida media de la droga es corta, de preferencia tomar muestra en el pico y en el valle,
- Si se administra el fármaco por infusión

continúa, debe tomarse la muestra del brazo contrario al de la infusión,

— Siempre que sea posible, debe tomarse cuando se ha alcanzado el estado estacionario (condición no imprescindible).

Si no se ha completado la fase de distribución de la droga pueden cometerse serios errores de interpretación, pues las concentraciones medidas pueden ser mucho mayores que las reales (Fig. 9). Asimismo, idealmente el nivel sérico debería determinarse cuando se ha llegado al estado estacionario, pero esto no es posible más que algunas veces, dado que, en situaciones de urgencia, se requiere muchas veces analizar muestras tomadas antes de alcanzarlo, es decir, antes de transcurridas cinco vidas medias del fármaco. Es muy importante recordar que toda modificación de la dosis efectuada, tanto en el sentido de un aumento como una disminución de la dosis, llevará a que se necesiten otras cinco vidas medias para alcanzar un nuevo estado estacionario de los niveles séricos. En el caso de fármacos que tienen vida media prolongada, la muestra preferentemente se tomará en predosis, es decir, un nivel valle. Puesto que no ocurren grandes fluctuaciones de niveles en el intervalo interdosis para estas drogas (ej. fenobarbital), no es de utilidad referirse a niveles pico y valle. En cambio sí resulta útil en el caso de drogas como la teofilina o los antibióticos aminoglucósidos, cuyos niveles pueden fluctuar en un 50% o más en el intervalo interdosis.

Resalta entonces la trascendencia que reviste en la interpretación del resultado de la dosificación el conocimiento exacto de la hora de toma de la muestra, el horario de la medicación, los cambios en la dosis que se hayan efectuado y el tiempo durante el cual el paciente ha estado recibiendo el fármaco. Por ello el clínico que solicita el análisis tiene la responsabilidad de aportar con minuciosidad estos datos al farmacocineta.

Referente al fármaco también existen factores influyentes en la interpretación del análisis. Se ha citado la importancia de la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas y que la fracción libre es la biológicamente activa. Los métodos de dosificación utilizados en la práctica actual dosifican solamente droga total, libre y

ligada a las proteínas. Si se adiciona un tratamiento simultáneo con dos drogas que tengan elevada ligazón proteica, la primera se verá desplazada por la segunda, aumentando la proporción de droga libre y de su efecto farmacológico, pero sin que varíe el nivel sérico de droga total. Sucede algo similar cuando aumenta la bilirrubinemia y los ácidos grasos libres. También la insuficiencia renal y la cirrosis hepática alteran la unión a las proteínas de los fármacos. Es por dicha razón que se intenta desarrollar procedimientos válidos para la medida de niveles de droga en saliva, los cuales aún no son unánimemente aceptados por no haberse comprobado con seguridad su adecuada correlación con los niveles sanguíneos.

La biotransformación de los medicamentos determina la formación de metabolitos activos (por ej. la formación de fenobarbital a partir de la primidona); si bien el ideal sería medir tanto el fármaco original como estos metabolitos, ello no se hace habitualmente puesto que exige métodos analíticos más complejos (10).

Es de interés recordar el fenómeno de tolerancia, que consiste en la disminución de la respuesta farmacológica a una droga luego de la exposición durante tiempo prolongado a ella; esto conduce a que sean ineficaces niveles antes adecuados o a que sean bien tolerados por el paciente dosis tóxicas (barbitúricos, drogas de abuso).

Finalmente, es bien conocido que la administración simultánea de drogas puede conducir a interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas que modifiquen las respuestas.

Son múltiples también los factores que dependen del paciente. La edad determina notorias diferencias en la farmacocinética de fármacos; el recién nacido por ejemplo, presenta mecanismos de absorción inmaduros, insuficientes mecanismos de eliminación hepática y renal con aumento de la vida media de los fármacos. Los niños, en cambio, metabolizan en mayor grado que los adultos, en tanto que el anciano exhibe nuevamente una reducida capacidad de excreción. El rango terapéutico de una droga no siempre puede aplicarse a todas las edades, por ejemplo, las diferencias de sensibilidad a la digoxina determinadas por la edad, llevan a que el

rango terapéutico aceptado en recién nacidos tenga valores más elevados (hasta 3 ng/ml). La administración concomitante de más de una droga es otro motivo que lleva a modificar el rango terapéutico establecido cuando es sabido que se producen entre ellas interacciones farmacocinéticas (por ejemplo, politerapia anti-convulsivante).

En la gravidez y postparto inmediato ocurren variaciones en la distribución del agua corporal, aumento del gasto cardíaco, del flujo sanguíneo hepático y modificaciones hormonales que influyen en la cinética de las drogas. La mujer por otra parte, por la mayor cantidad de tejido adiposo, muestra diferencias en el volumen de distribución.

La rapidez de los procesos metabólicos de fármacos está condicionada por factores genéticos: así existen acetiladores rápidos o lentos de la isoniazida.

Los pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca pueden presentar respuesta a los fármacos alterada por reducción de la excreción de los mismos y su consiguiente acumulación que lleve a intoxicación. Asimismo la hipoalbuminemia y la mal absorción intestinal pueden alterar la respuesta terapéutica.

El fumar tabaco o marihuana y el alcoholismo llevan a un aumento en la capacidad de metabolizar algunos fármacos. Por otra parte, la ingesta de café, té o chocolate, puede influir en los niveles plasmáticos de teofilina dado que su metabolización es similar.

De todo lo expuesto se deduce que el nivel plasmático de una droga que se determine e interprete sin haber tenido en cuenta los factores que pueden haber incidido en un caso particular, no será de utilidad e incluso puede llegar a ser desencadenante de una grave falla en la decisión terapéutica, conduciendo a la ineficacia del tratamiento o la intoxicación. El informe de dosificación de drogas no debe limitarse a reportar una concentración plasmática, sino que debe acompañarse de un informe farmacocinético que describa la situación del paciente y concluya con las sugerencias que permitan auxiliar al médico tratante en lograr su finalidad de realizar un tratamiento medicamentoso óptimo.

Resumidos, los objetivos finales del monitoreo de fármacos son los siguientes:

- individualizar la dosis;
- controlar el tratamiento con drogas con estrecho margen terapéutico;
- controlar el cumplimiento de la prescripción por el paciente;
- resolver sospechas sobre la eficacia de un fármaco (respuesta escasa o ausente) o ante evidencias de toxicidad del mismo;
- detectar factores de riesgo o de ineficacia y establecer pautas de tratamiento.

Las técnicas analíticas de que se dispone para realizar la dosificación de fármacos terapéuticos en sangre son múltiples, pero en la práctica habitual deben destacarse sólo algunas (5), (14).

Sin duda el factor fundamentalmente incidente en el incremento del uso clínico de las determinaciones de niveles séricos de drogas ha sido el desarrollo de las técnicas de inmunoanálisis. Ello se debe en parte a su marcada simplicidad, rapidez y adecuada precisión y seguridad, que les permite ser aplicada en el medio hospitalario con muy buenos resultados. Se basan en el principio de competencia entre antígeno marcado y no marcado (droga), por sitios de unión en un anticuerpo específico. Se emplean sobre todo el enzimo-inmunoanálisis, técnica en que el marcador del antígeno es una enzima (EMIT), la cual se ha visto progresivamente sustituida en nuestro medio por la inmunofluorescencia de polarización (TDx), que utiliza marcador fluorescente. Menor utilización tiene en este campo el radioinmunoanálisis (RIA), que emplea marcador radiactivo, y es sobre todo empleado para determinaciones de digoxina y ciclosporina.

La fotometría de llama es el método de elección para la dosificación de litemia.

La otra técnica básica en monitorización es la cromatografía. La más utilizada tradicionalmente ha sido la cromatografía gaseosa (GC), pero actualmente la cromatografía líquida de alta performance (HPLC), muy adaptable a la medida rápida y precisa de niveles de un amplio número de drogas en material biológico, ha aumentado paulatinamente sus aplicaciones. Requiere, sin embargo, en comparación con las

técnicas de inmunoanálisis, una mayor experiencia del operador y el costo del equipo es más elevado.

Independientemente del método utilizado, es de destacar que el resultado correcto depende tanto de la calidad de la muestra como del procedimiento analítico.

HACIA EL MEJOR EMPLEO DEL MONITOREO DE FARMACOS

Numerosas publicaciones han advertido hasta la fecha sobre la frecuencia elevada del uso inadecuado de la monitorización de fármacos terapéuticos y han intentado profundizar en sus causas y hallar las soluciones a este dilema, puesto que los análisis que son inapropiadamente solicitados e interpretados por cualquier motivo resultan en un encarecimiento improductivo de la atención médica.

Las causas básicas de uso inapropiado del monitoreo de fármacos (18), exceptuando el incumplimiento de la medicación por el paciente, son las siguientes:

a) Causas vinculadas al médico tratante: Incluyen errores en el momento de la toma de muestras, no aportar datos sobre el tratamiento y la extracción de la muestra al farmacocineta o hacerlo en forma incompleta o incorrecta, prescripción medicamentosa errónea, desconocimiento de situaciones fisiológicas o patológicas que condicionan alteraciones en el metabolismo de fármacos, uso inadecuado de los resultados del análisis. Todos ellos son muy corrientes en la práctica.

Se ha insistido sobre el interés crucial de una toma de muestra en el momento adecuado, sin lo cual se hace inútil y peligroso inclusive este tipo de análisis, y lo imperativo de aportar los datos necesarios para un informe. Pero también se ha reportado con gran frecuencia que el resultado recibido sea ignorado; al respecto se ha comprobado en algunos estudios hasta un 40% de casos en que el resultado del análisis no es empleado para modificar el tratamiento y continúa el paciente con niveles subterapéuticos de la droga (13).

En una auditoría realizada sobre 285 digoxinemas se señala que 67 de ellas, (24%), no tenían motivo fundado para ser solicitadas y en 140 el período entre la última dosis de digoxina administrada y la toma de muestra era desconocido o inapropiado. Muchas decisiones terapéuticas fueron tomadas sobre la base de análisis de muestras incorrectamente extraídas (11). Si bien no se cuenta con estadísticas, esta situación es seguramente de alta frecuencia en nuestro medio.

b) Causas vinculadas a estados fisiológicos o patológicos que modifican el metabolismo de fármacos:

Comprenden una extensa serie de situaciones como malabsorción, degradación muy rápida o muy lenta, alteraciones en la unión a proteínas, interacciones medicamentosas, puntos sobre los cuales ya se ha hecho mención previamente.

c) Causas vinculadas al laboratorio de monitoreo debe cumplir con una serie de premisas para ser útil: precisión, sensibilidad, rapidez para permitir cambios en la siguiente dosis, informe que facilite la decisión terapéutica del médico tratante, con respecto al cual ya se ha hecho énfasis que debe acompañar a la cifra del nivel sérico.

La influencia de la monitorización de fármacos sobre la terapéutica médica sólo es posible si se obtiene una interrelación fluida entre el médico tratante y el farmacocineta que realiza e interpreta el análisis de drogas, no debiendo dejar de lado por otra parte, que se debe impartir una instrucción elemental pero clara sobre el método al personal encargado de extraer las muestras. Sólo con este trabajo integrado puede alcanzarse la meta de excluir las fallas actualmente tan comunes que transforman en ineficiente una metodología que, por sus posibilidades, ha significado un enorme avance en terapéutica.

RESUMEN

Los progresos de los métodos de análisis han posibilitado que en la actualidad el monitoreo de fármacos terapéuticos, que utiliza la determinación de niveles plasmáticos de drogas

y principios farmacocinéticos, sea una fuente relevante de información acerca de la eficacia y toxicidad de las drogas.

El conocimiento de la cinética individual de una droga permite optimizar el control y la adaptación de la terapéutica en determinado paciente.

El monitoreo de fármacos, apropiadamente utilizado, permite un sustancial perfeccionamiento en la seguridad y eficacia del tratamiento con drogas. Los lineamientos básicos exigidos para este logro se analizan en el trabajo, destacándose: una muestra válida, una técnica analítica irreprochable y una interpretación del resultado bien fundamentada.

De no aplicarse estas normas, el manejo de cifras de niveles séricos sin apoyo de conocimientos farmacocinéticos, transforma el procedimiento en oneroso, ineficiente y aún peligroso a causa de los errores de interpretación que del mismo pueden derivar.

SUMMARY

The advances of the methods of analysis made possible that the monitoring of therapeutic drugs at the present time using the determination of plasmatic levels in drugs and pharmacokinetic principles proved to be an excellent source of information about the drug efficiency and toxicity.

The understanding of the individual kinetic in a drug makes possible to optimize the control and adaptation of the therapeutics in a specific patient.

The drug monitoring used appropriately, allows a substantial improvement about security and efficiency in the drug treatment. The basic features required to obtain this benefit are studied at work. It is to emphasize: a valid sample, an excellent analytical technique and a well founded interpretation of the result.

If these rules are not applied, the handle of numbers about serial levels without support of pharmacokinetic understanding, makes the procedure expensive, ineffective and yet dangerous because of the possible mistakes in the interpretation of this procedure.

RESUME

Les progrès des méthodes de l'analyse ont possibilité que actuellement, le monitoring de pharmacos thérapeutiques qui emploie la détermination des niveaux plasmatiques de drogues et principes pharmacocinétiques soit une source relevée de renseignements à propos de l'efficace et toxicité des drogues. La connaissance de la cinétique individuelle d'une drogue, permet être optimiste en face du contrôle et l'adaptation de la thérapeutique au malade. Le monitoring de pharmacos bien employé permet un excellent perfectionnement, surtout dans la sûreté et l'efficace du traitement avec des drogues. Les linéaments basiques exigés pour en arriver à ce résultat font part d'un analyse dans le travail. On remarque: un échantillon valable, une technique analytique parfaite et une interprétation du résultat bien fondée. Faute de pas appliquer ces normes le manieiment de chiffres des niveaux sériques sans appui des connaissances pharmacocinétiques change le procédé, il devient très cher, inefficace et même dangereux à cause des erreurs d'interprétation qui peuvent survenir du même.

BIBLIOGRAFIA

1. BAUER LA, Primer on clinical pharmacokinetics. *Am J Hosp Pharm* 1983; 40:1637-1641.
2. BLECKA LJ, JACKSON G.J. Immunoassays in therapeutic drug monitoring. *Clin Lab Med* 1987; 7:357-370.
3. BRASS EP, Drug concentrations. A guide to their usefulness in clinical practice. *Postgrad Med* 1987; 82:83-90.
4. BURKE MD, Principles of therapeutic drug monitoring. *Postgrad Med* 1981; 70:57-63.
5. CANNON DJ, Instrumentation and techniques for therapeutic drug monitoring. *Clin Lab Medicine* 1987; 7:325-334.
6. CHAN S, GERSON B, Free drug monitoring. *Clin Lab Medicine* 1987; 7:279-287.
7. EDITORIAL. What therapeutic drugs should be monitored? *Lancet* 1985; :309-310.

8. EVANS WE, SCHENTAG JJ, JUSKO WJ, Applied Pharmacokinetics. 2nd. Edition Spokane, U.S.A., 1986.

9. FARRE M. SALVA P. Monitorización de niveles plasmáticos de fármacos. **Medicine** 4a. Edición. 1985; Na. 28, 145-158.

10. GARATTINI S, Active drug metabolites. An overview of their relevance in clinical pharmacokinetics. **Clin Pharmacokin** 1985; 10:216-227.

11. GIBB I, COWAN JC, PARNHAM AJ, y col. Use and misuse of a digoxin assay service. **Br Med J** 1986; 293:678-680.

12. IDOIBE A, PRAT MA, ANDRES I, y cols. Situación actual de la monitorización de medicamentos en los Hospitales españoles. **Rev A E F H** 1987; 11:241-247.

13. LEVIN B, COHEN SS, BIRMINGHAM PH, Effect of pharmacist intervention on the use of serum drug assays. **Am J Hosp Pharm** 1981; 38:845-851.

14. MARKS V. Clinical monitoring of therapeutic drugs. **Ann Clin Biochem** 1979; 16:370-379.

15. NIERENBERG DW, Medición de las concentraciones de fármacos: bases racionales, posibles ventajas y problemas potenciales. **Clin Médicas Norteamérica** 1987; 4:663-675.

16. PIPPENGER CE, Therapeutic drug monitoring: An overview. **Therap Drug Monit** 1979; 1:3-9.

17. SEIDEL D. ¿Puede mejorar la terapia la determinación de la concentración de fármacos? **Medicina Alemana** Junio 1986, 609-614.

18. TRAVERS EM, Misuse of therapeutic drug monitoring: An analysis of causes and methods for improvement. **Clin Lab Medicine** 1987; 7:453-472.

19. VOZEH S, Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring. **Clin Pharmacokin** 1987; 13:131-140.

